

様 式 C - 1 9、F - 1 9 - 1、Z - 1 9 （共通）

科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 6 年 6 月 2 0 日現在

機関番号：3 2 6 2 2

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：2 1 K 0 7 3 7 8

研究課題名（和文）化学療法誘発性末梢神経障害の腫瘍神経免疫学的病態解析による定量評価法の開発

研究課題名（英文）Development of quantitative evaluating methods for chemotherapy-induced peripheral neuropathy with analyses of onco-neuro-immunological pathophysiology

研究代表者

有泉 裕嗣（Ariizumi, Hirotsugu）

昭和大学・医学部・講師

研究者番号：5 0 6 2 1 1 9 0

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：血液検査によって化学療法誘発性末梢神経障害を識別する方法を開発することを目的として、固形癌にオキサリプラチン併用化学療法を行った症例を対象に、化学療法の前後の血中分子マーカー候補分子を測定する研究を行った。神経障害自覚症状がある時点の血清中分子Xおよび分子Yの濃度は、神経障害自覚症状がない時点でのサンプルよりも有意に低かった。ただし分子X、分子Yともに分散値が大きく、これらのみでの化学療法誘発性末梢神経障害の識別は困難であった。化学療法誘発性末梢神経障害の発症群では、治療前の分子Xの濃度が有意に低かった。分子Xは化学療法誘発性末梢神経障害の発症予測因子となり得る可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血液中の神経損傷バイオマーカーの測定が、化学療法誘発性末梢神経障害の診断補助法や発症予測手段となりうる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Purpose of this study is developing of diagnostic method for chemotherapy-induced peripheral neuropathy with blood biomarker. Among patients with solid tumor who received chemotherapy including oxaliplatin, we analyzed state of condition of numbness with questionnaires, and stocked patients' serum before and after chemotherapy. Serum levels of molecule X and Y were significantly lower in patients with numbness compared with patients without numbness. However, only measuring molecule X and Y could not identified patient with chemotherapy-induced peripheral neuropathy, because range of these molecules were overlapped between patients with and without chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Serum level of molecule X before chemotherapy was significantly lower in patients who onset chemotherapy-induced peripheral neuropathy after chemotherapy. molecule X might be predictor for chemotherapy-induced peripheral neuropathy.

研究分野：腫瘍学

キーワード：化学療法誘発性末梢神経障害 神経損傷バイオマーカー

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

(1) 化学療法誘発性末梢神経障害について

がん薬物療法に用いられる白金製剤およびタキサン系薬剤、多発性骨髄腫に用いるボルテゾミブ、リンパ系腫瘍に用いるビンカルカロイドならびに免疫チェックポイント阻害薬は、神経（ニューロン・軸索・髄鞘）を傷害[損傷]し、末梢神経障害(ピリピリ・ジンジンする痛み・しびれ・異常感覚、感覚低下など)をひきおこす。これら化学療法誘発性末梢神経障害は、患者の生活の質（QOL）を著しく下げる。末梢神経障害に対する有効な治療手段がないため、末梢神経障害が重篤化する前に薬剤を減量や中止しないと、悪性腫瘍患者は末梢神経障害による苦痛にさらされ続ける。

(2) 化学療法誘発性末梢神経障害の客観的な定量的評価方法

化学療法誘発性末梢神経障害の客観的な定量的評価方法は確立していない。「がん薬物療法に伴う末梢神経障害マネジメントの手引き」（日本がんサポーターブケア学会、2017 年版、2023 年版）でも、エビデンスのある客観的評価法は示されていない。

理学的な末梢神経障害の定量評価方法として、振動状態を目視で定量可能なライデルセイファー音叉、太さの違いで触覚を定量する Semmes-Weinstein モノフィラメント知覚検査がある。しかし、年齢による影響があること、客観性・再現性の確保が困難・作業の煩雑性などの問題があり、日常臨床にもちいることは困難があり、がん日常臨床においても活用されていない。

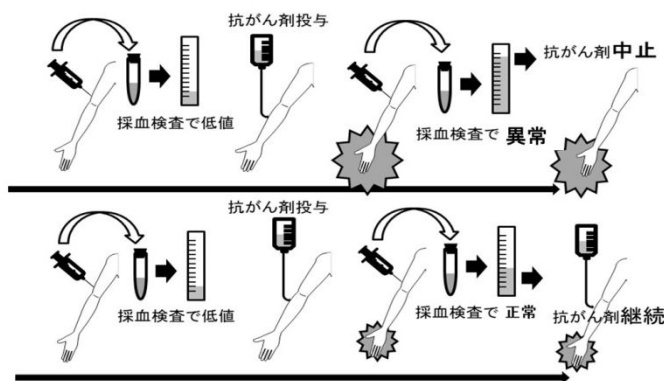
おもに臨床研究における末梢神経障害の自覚症状の定量的評価方法として、FACT/GOG Ntx、末梢神経障害質問票（PNQ）などの神経障害質問票が確立されている。しかし、これらの質問票も、日常臨床における化学療法誘発性末梢神経障害の評価方法としては煩雑であり、日常臨床での活用には至っていない。

(3) がん診療における末梢神経障害評価の重要性

日常臨床では末梢神経障害の評価は患者自己申告に依存している。患者が神経障害を適切に申告しなければ、不当に化学療法を続けることで末梢神経障害が重篤化してしまう。がん薬物療法診療において簡便で正確な末梢神経障害の客観的計測法の開発は急務である。

2. 研究の目的

がん薬物療法誘発性末梢神経障害の容易かつ客観的な血液検査による定量評価法（下図）を確立し、神経毒性を軽減した治療法の開発基盤をつくることを目的とした。



血中神経損傷バイオマーカー測定による神経障害評価法の概念図

3. 研究の方法

臨床検体を用いる臨床観察研究を行った。末梢神経障害を生じる抗癌剤としてオキサリプラチンを投与した患者を対象とした。書面で同意を得た上で、臨床情報の収集と神経障害アンケートによる自覚症状調査を並行しながら抗癌剤投与前後の血清を収集した。血清は即日凍結保存した。検体が一定数集積する毎に複数の神経傷害バイオマーカー候補分子を Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) で測定した。測定値を統計学的に解析した。

4．研究成果

2019 年 9 月から 2023 年 10 月の期間にオキサリプラチン併用化学療法を行った 50 症例を解析した。

神経障害自覚症状がある時点の血清中分子 X および分子 Y の濃度は、神経障害自覚症状がない時点でのサンプルよりも有意に低かった。ただし分子 X, 分子 Y とともに分散値が大きく、これらのみでの化学療法誘発性末梢神経障害の識別は困難であった。

化学療法誘発性末梢神経障害の発症群では、治療前の血清中分子 X の濃度が有意に低かった。分子 X は化学療法誘発性末梢神経障害の発症予測因子となり得る可能性が示唆された。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6 . 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	角田 卓也 (Tsunoda Takuya) (30275359)	昭和大学・医学部・教授 (32622)	
	吉村 清 (Yoshimura Kiyoshi) (30346564)	昭和大学・大学共同利用機関等の部局等・教授 (32622)	

7 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------